

Аспириновая бронхиальная астма

Н.П. Княжеская

РГМУ Кафедра госпитальной терапии

- Бронхиальная астма - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные, эозинофилы, Т-лимфоциты.
- При наличии предрасположенности это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или ранним утром.
- Эти симптомы обычно сопровождаются распространённой, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая частично или полностью обратима (спонтанно или под влиянием лечения).
- Термин "аспириновая астма" (АА) обозначает определенный клинико-патогенетический вариант, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

История вопроса

- Аспирин внедрен в клиническую практику в 1899 г. как анальгезирующее и жаропонижающее средство. И уже в 1903 г. Dr. Franke (Германия) описал у себя аллергическую реакцию на прием аспирина в виде ларингоспазма и шока. В 1905 г. Barnett описал и опубликовал два случая затрудненного дыхания на фоне приема аспирина. В 1919 г. Francis выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину. В 1922 г. Widal впервые установил зависимость между непереносимостью аспирина, полипозным ринитом и бронхиальной астмой.
- В 1968 г. Samter и Beers снова описали этот симптомокомплекс, который назвали "аспириновой триадой". С этого времени стало известно много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости аспирина и других НПВП у больных бронхиальной астмой. Ключевым является вопрос о том, почему только у части больных бронхиальной астмой наблюдается непереносимость НПВП. Открытие цистенил-лейкотриенов и их участие в патогенезе бронхиальной астмы во многом объясняет патогенез аспириновой триады.

Клиническая картина

- Термин "аспириновая астма" используется для обозначения клинической ситуации, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются НПВП, в том числе и ацетилсалициловая кислота. **АА, как правило, складывается из триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП.** Нередко АА сочетается с атопической, однако может наблюдаться и как изолированная форма заболевания. АА характеризуется тяжелым упорным течением.
- Больные АА довольно часто попадают в реанимационные отделения - по данным ряда авторов, чаще, чем больные с другими клинико-патологическими вариантами бронхиальной астмы.
- Течение риносинусита у данной категории больных бронхиальной астмой имеет свои особенности. Наиболее часто АА дебютирует длительным ринитом, который у 20-25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию.

Клиническая картина

- Аспириновая риносинусопатия проявляется ринореей, заложенностью носа, отсутствием восприятия запахов, болью в проекции придаточных пазух носа, головной болью. Около половины больных полипозным риносинуситом со временем начинают реагировать удушьем на прием НСПВП.
- Нередко первые приступы удушья у данной категории больных возникают после хирургических вмешательств, например полипэктомий, радикальных операций на придаточных пазухах носа и др.
- В отдельных случаях полипозом поражаются и другие слизистые - желудка, мочеполовой системы. Иногда первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидивирующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены.
- Назальные симптомы, как правило, резко выражены и плохо поддаются терапии. Обычно используются топические, а иногда и системные глюкокортикостероиды, но они часто недостаточно эффективны, и больным регулярно проводится хирургическое лечение.

Клиническая картина

- Больные АА не переносят аспирин и другие НПВП, и эта непереносимость проявляется покраснением лица, потерей сознания, приступами удушья, кашля, ринита и конъюнктивита, уртикарными высыпаниями, отеком Квинке, подъемом температуры, диареей, болью в животе, сопровождающейся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на аспирин являются астматический статус, остановка дыхания и шок.

Эпидемиология

- Нет убедительных данных о наследственной предрасположенности к АА, однако исследования в этой области проводятся, так как имеются наблюдения нескольких семей, в которых бронхиальная астма сочетается с непереносимостью аспирина. Заболевание возникает в возрасте от 30 до 50 лет, чаще болеют женщины.
Больные АА составляет 9 - 22% всех больных бронхиальной астмой.

Патогенез

- Клетки, участвующие в воспалении и находящиеся в дыхательных путях, вырабатывают различные медиаторы, которые оказывают непосредственное воздействие на гладкие мышцы бронхов, сосуды и секретирующие слизь клетки, а также посылают "сигналы" другим клеткам, тем самым привлекая и активируя их.
- *Среди различных медиаторов, вызывающих сокращение гладких мышц бронхов, наиболее важное значение имеют цистеиновые лейкотриены. Эти вещества могут оказывать и другие существенные воздействия, например, вызывать отек, гиперреактивность бронхов и изменять секрецию слизи.*

- Так называемые медленно реагирующие субстанции (МРС-А) были открыты Felberg и Kellaway в 1938 г., когда эти исследователи ввели яд кобры в легкие морских свинок и показали, что при этом наблюдается не связанный с действием гистамина спазм бронхов, который возникал медленнее и продолжался более длительно.
- Хотя еще в 1960-х годах Brockehurst и соавт. сделали вывод о том, что вещество МРС-А является исключительно важным медиатором аллергии, Smuelsson и его коллегам, установившим структуру МРС-А, пришлось дожидаться проявления более качественных аналитических методов.
- После того как выяснилось, что на самом деле МРС-А является лейкотриеном, были предприняты значительные усилия, направленные на уточнение биологических свойств лейкотриенов и разработку лекарственных препаратов, являющихся их антагонистами и ингибиторами синтеза.

Патогенез (продолжение)

- Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунологической или неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении.
- Арахидоновая кислота может подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназной системы (с образованием простагландинов и тромбоксанов), так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы (с образованием лейкотриенов).
- Для функционирования 5-липоксигеназ требуется связанный с мембраной белок, называемый 5-липоксигеназактивирующим белком. Первоначально предполагалось, что этот фермент необходим для связывания с энзимами 5-липоксигеназы, однако теперь считается, что он, по-видимому, является контактным белком для арахидоновой кислоты.

Патогенез (продолжение)

- Как только 5-липоксигеназа превратит арахидоновую кислоту в лейкотриены, она разрушается и инактивируется. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования ферментной системы 5-липоксигеназы является лейкотриен A₄ (ЛТА₄) - нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может превращаться неэнзиматическим путем в дигидроксилированный лейкотриен B₄ (ЛТВ₄) или, соединяясь с глутатионом, - в цистеиновый лейкотриен C₄ (ЛТС₄).
- Далее ЛТС₄ с помощью гамма-глутамилтрансферазы превращается в ЛТД₄ и затем с помощью дипептидаз - в ЛТЕ₄. ЛТЕ₄ подвергается дальнейшим метаболическим превращениям. У человека, однако, небольшая, но постоянная часть ЛТЕ₄ экскретируется в неизменном виде с мочой. Это наблюдение оказалось весьма полезным для осуществления контроля за процессом выработки лейкотриенов при бронхиальной астме и других заболеваниях.

Патогенез (продолжение)

- Соотношение между ЛТВ4 и цистеиновыми лейкотриенами колеблется от клетки к клетке. Синтезировать LTC4 способны эозинофилы, базофилы, тучные клетки и альвеолярные макрофаги: нейтрофилы синтезируют преимущественно ЛТВ4. Рецепторы для ЛТВ4 и для цистеиновых лейкотриенов различны.
- Основное действие ЛТВ4, по-видимому, состоит в привлечении и активации клеток, участвующих в воспалении, в первую очередь нейтрофилов и эозинофилов. ЛТВ4, как считается, играет важную роль в развитии гнойного воспаления, возможно, он также имеет существенное значение в развитии воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита.
- Однако его роль в патогенезе бронхиальной астмы вызывает сомнение и остается неясной. Показано, что антагонисты рецепторов к ЛТВ4 не оказывают влияния на нарушения функции дыхания, возникающие во время ранней отсроченной реакции больных бронхиальной астмой на "провокацию" антигеном.

Патогенез (продолжение)

- В патогенезе АА в настоящее время ключевая роль отводится нарушению метаболизма арахидоновой кислоты. В нем принимают участие три группы ферментов циклоксигеназы (ЦО), липоксигеназы (ЛО) и монооксигеназы. Продуктами 5-липоксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты являются лейкотриены LTC₄, LTD₄ и LTE₄, которые считаются наиболее мощными бронхоконстрикторами (в совокупности они составляют медленно реагирующую субстанцию анафилаксии). LTC₄, LTD₄ и LTE₄ играют ключевую роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме. Они не только являются бронхоконстрикторами, но и увеличивают сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого.

Патогенез (продолжение)

- Конкретный биохимический дефект у больных АА до настоящего времени не обнаружен, однако известно, что при приеме аспирина или других НПВП, являющихся ингибиторами ЦО, происходит "переключение" метаболизма арахидоновой кислоты преимущественно на липоксигеназный путь. Установлено также, что интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП, в значительной степени обусловлена выраженностью циклоксигеназного действия данного препарата.

Патогенез (продолжение)

- Подчеркивая роль цистенил-лейкотриенов в патогенезе АА, следует отметить повышенное содержание ЛТЕ4 (приблизительно в 3-6 раз) в моче и LTC4 в назальном секрете в сравнении с другими вариантами бронхиальной астмы. Провокация аспирином резко повышает количество ЛТЕ4 и LTC4 в моче, назальном секрете и в бронхиальном лаваже.

Патогенез (продолжение)

- Представляет также большой интерес тромбоцитарная теория развития АА. Было обнаружено, что тромбоциты больных АА в отличие от тромбоцитов здоровых активируются *in vitro* под действием НПВП, что проявляется увеличением хемилюминесценции и дегрануляции клеток с выбросом цитотоксических и провоспалительных медиаторов.
- Другие же клетки периферической крови не активировались под действием НПВП *in vitro*. Как известно, блокада ЦО, вызванная НПВП, приводит к угнетению продукции простагландина (ПГ) H₂. Авторы тромбоцитарной теории предполагают, что снижение уровня данного ПГ играет важную роль в активации тромбоцитов у больных АА.

Патогенез (продолжение)

- В подавляющем большинстве работ не было выявлено участие реактинового механизма в развитии аспиринового удушья. Имеются лишь единичные сообщения об обнаружении специфических IgE-антител к дериватам аспирина.

-

Диагностика

- Важное значение в постановке диагноза АА имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. У части пациентов могут быть четкие указания на развитие приступа удушья после применения НПВП.
- Отсутствие у ряда больных АА указаний на непереносимость НПВП, как правило, обусловлено следующими причинами: относительно низкой степенью гиперчувствительности к препаратам с антициклоксигеназным действием, одновременным приемом медикаментов, нейтрализующих бронхоконстрикторное действие НСПВП, например антигистаминных, симпатомиметических средств, препаратов теофиллина, замедленной реакцией больного на НПВП, редким приемом НПВП.

Диагностика

- Однако определенная часть больных АА не принимает НПВП, и приступы удушья у них могут быть связаны с употреблением в пищу природных салицилатов, а также консервированных с использованием ацетилсалициловой кислоты продуктов. Следует отметить, что значительная часть больных не осведомлена о том, что различные НПВП входят в состав таких часто используемых комбинированных препаратов, как цитрамон, пенталгин, седалгин, баралгин и др.

Диагностика

- Важно задать больному бронхиальной астмой вопрос об эффективности применения теофедрина для купирования приступа удушья. Больные АА обычно указывают на неэффективность теофедрина, либо отмечают его двухстадийное действие: вначале наступает некоторое уменьшение бронхоспазма, а затем бронхоспазм вновь нарастает из-за присутствия в теофедрине амидопирин и фенацетина.
- Интенсивность реакции на НПВП зависит от степени чувствительности больного к препарату, она также тесно коррелирует с антициклоксигеназной активностью данного препарата. По данным ряда авторов, наибольшую ингибиторную активность в отношении ЦО среди НПВП проявляет индометацин.

Диагностика

- Чем сильнее антициклоксигеназное действие НПВП, тем интенсивнее симптомы непереносимости данной группы препаратов. Интенсивность реакции также коррелирует с дозой принятого медикамента. Важную роль играет и способ применения НПВП. При ингаляционном, внутривенном или внутримышечном введении интенсивность реакции обычно максимальная.
- Таким образом, в постановке диагноза АА большая роль отводится сбору анамнеза и анализу клинических проявлений болезни. Для подтверждения диагноза АА в настоящее время могут применяться провокационные тесты *in vivo* или же *in vitro*.

Диагностика

- При выполнении провокационного теста *in vivo* используют или прием аспирина внутрь, или ингалируют в нарастающих концентрациях водорастворимый аспирин - лизин-аспирин с последующим мониторингом показателей бронхиальной проходимости. В связи с возможностью развития приступа удушья данное исследование может проводиться только специалистом. Необходимы оснащение и наличие обученного персонала, готового оказать экстренную помощь при развитии бронхоспазма.
- Показанием для провокационного теста с аспирином является необходимость уточнения клинико-патогенетического варианта астмы.
- К провокационному тесту допускаются больные, у которых объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) составляет не менее 65-70% от должных величин. Помимо низких показателей функции внешнего дыхания противопоказаниями к провокационным тестам являются также необходимость частого приема симпатомиметиков, деменция, беременность и выраженная кровоточивость.
- Антигистаминные препараты снижают чувствительность больного к аспирину, поэтому их отменяют не менее чем за 48 ч до начала теста. Симпатомиметики и препараты теофиллина отменяют в зависимости от их фармакокинетических свойств, например, сальметерол следует отменить не менее чем за 24 ч до начала теста.

Диагностика

- В настоящее время разрабатывается методика лабораторной диагностики АА, основанная на определении ЛТЕ4 в моче и ЛТС4 в назальном лаваже.
- Следует отметить, что при проведении провокационных тестов с лизин-аспирином у больных АА резко повышается содержание ЛТЕ4 в моче и ЛТС4 в назальном лаваже.
- По-видимому, в ближайшее время будут рекомендованы определенные стандарты в диагностике данного варианта бронхиальной астмы.

Лечение

- В настоящее время в лечении бронхиальной астмы, в том числе и аспириновой, **основная роль отводится длительному приему противоастматических противовоспалительных лекарств.**
- Для подбора адекватной противовоспалительной терапии важно определить тяжесть течения бронхиальной астмы.
- Ни один тест не позволяет точно классифицировать степень тяжести бронхиальной астмы, однако комбинированная оценка симптомов и показателей функции внешнего дыхания дает представление о тяжести заболевания.
- Было показано, что оценка течения бронхиальной астмы, основанная на клинических проявлениях болезни, связана с показателями степени воспаления дыхательных путей.

Лечение

- В зависимости от уровня обструкции и степени ее обратимости астму по степени тяжести подразделяют на интермиттирующую, легкую персистирующую (хронического течения), средней тяжести (умеренную) и тяжелую.
- При лечении астмы в настоящее время применяют "ступенчатый" подход, при котором интенсивность терапии повышается по мере увеличения степени тяжести астмы.
- **Наиболее часто используемыми препаратами вне обострения бронхиальной астмы являются ингаляционные кортикостероиды, доза которых зависит от степени тяжести астмы, недокромил-натрий и кромогликат натрия, теофиллины длительного действия и пролонгированные симпатомиметики.**

Лечение

- Обычно больным АА необходимы высокие поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов: назальные симптомы также требуют длительного лечения топическими стероидами. В данной группе больных часто приходится прибегать к назначению системных стероидов, поэтому разрабатываются различные патогенетические подходы к терапии АА. Одним из патогенетических методов лечения АА является проведение **десенситизации аспирином**. Метод основан на феномене развития толерантности больного АА к повторному воздействию НПВП в период 24-72 ч после удушья, вызванного приемом НПВП. Stevenson показал, что десенситизация аспирином позволяет контролировать симптомы риносинусита и бронхиальной астмы. Десенситизацию аспирином проводят также больным при необходимости назначать НПВП по поводу других заболеваний (ИБС, ревматические болезни и др.). Десенситизация проводится по различным схемам, которые подбираются индивидуально, в стационаре и только врачом, владеющим данной методикой. Десенситизацию начинают с дозы 5-10 мг и доводят ее до 650 мг и выше, поддерживающие дозы составляют 325-650 мг/сут.

Лечение

- Противопоказанием к проведению десенситизации аспирином являются обострение бронхиальной астмы, кровоточивость, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые заболевания печени и почек, беременность.
- Исследования последних лет показали, что механизм десенситизации связан с нечувствительностью рецепторов воздухоносных путей к биологическим эффектам лейкотриенов.
- Поэтому в настоящее время в терапии больных АА большое значение придается **антагонистам лейкотриеновых рецепторов**. Доказана клиническая эффективность препаратов сингуляр монтелукаст и зафирлукаст в терапии больных АА.

Лечение

- В проведенных исследованиях добавление антагонистов лейкотриенов к терапии бронхиальной астмы приводит к выраженному в сравнении с плацебо возрастанию ОФВ1, улучшению показателей пиковой скорости выдоха в утренние и вечерние часы, уменьшению ночных приступов удушья.
- Показан также хороший эффект антагонистов лейкотриенов при использовании в комбинации со стероидами и /или пероральными стероидами.
- Таким образом, в настоящее время мы можем сказать, что появился класс препаратов, которые влияют на патогенетическое звено АА и дают выраженный клинический эффект.